CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluanxol Depot, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg dekanonianu *cis*(Z)-flupentyksolu *(Flupentixoli decanoas)*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

20 mg/ml: przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty, jednorodny olej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące schizofrenii i innych psychoz, zwłaszcza z takimi objawami, jak omamy, urojenia i zaburzenia myślenia, którym towarzyszy apatia, utrata energii, depresja i wycofanie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dawkowanie</u>

<u>Dorośli</u>

W celu maksymalnego zahamowania objawów psychotycznych przy minimalnych działaniach niepożądanych, dawkowanie i odstępy czasu między wstrzyknięciami należy ustalać indywidualnie dla poszczególnych pacjentów.

Dekanonian flupentyksolu 20 mg/ml
W leczeniu podtrzymującym zakres dawkowania zwykle wynosi 20-40 mg (1-2 ml) co dwa lub cztery tygodnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.
Niektórzy pacjenci mogą potrzebować większych dawek lub krótszych odstępów czasu między kolejnymi dawkami. Dekanonianu flupentyksolu w dawce 20 mg/ml nie należy podawać pacjentom, którzy wymagają uspokojenia polekowego. Jeśli wstrzykiwana objętość leku jest większa niż 2 ml, podzieloną dawkę należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.
W przypadku zmiany leczenia z podawanego doustnie flupentyksolu na leczenie podtrzymujące dekanonianem flupentyksolu należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

x mg dichlorowodorku flupentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 4x mg dekanonianu flupentyksolu co dwa tygodnie
(na przykład 1 mg dichlorowodorku flupentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 4 mg dekanonianu flupentyksolu co dwa tygodnie).
x mg dichlorowodorku flupentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 8x mg dekanonianu flupentyksolu co cztery tygodnie

(na przykład 1 mg dichlorowodorku flupentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 8 mg dekanonianu flupentyksolu co cztery tygodnie).

Przez tydzień po pierwszym wstrzyknięciu należy kontynuować stosowanie doustne dichlorowodorku flupentyksolu, ale w zmniejszanych dawkach.

Pacjenci, którym podawano uprzednio inne produkty w postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot) powinni otrzymywać dawki obliczane wg następującego schematu:
40 mg dekanonianu flupentyksolu odpowiada 25 mg dekanonianu flufenazyny lub 200 mg dekanonianu zuklopentyksolu lub 50 mg dekanonianu haloperydolu.

Kolejne dawki dekanonianu flupentyksolu i odstępy czasu między wstrzyknięciami należy ustalać zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawki w dolnej granicy zakresu dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek
Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek można podawać dekanonian flupentyksolu w zwykle stosowanych dawkach.

Zaburzenie czynności wątroby
Zalecane jest zachowanie ostrożności podczas doboru dawki i, jeśli to możliwe, oznaczanie stężenia produktu w surowicy.

Dzieci
Nie zaleca się stosowania dekanonianu flupentyksolu u dzieci ze względu na brak doświadczenia klinicznego.

Sposób podawania
Dekanonian flupentyksolu podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym do górnego zewnętrznego kwadrantu pośladka. Jeśli wstrzykiwana objętość leku jest większa niż 2 ml, podzieloną dawkę należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca. Miejscowa tolerancja jest dobra.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zmniejszony poziom świadomości bez względu na etiologię (np. zatrucie alkoholem, barbituranami lub opiatami), zapaść krążeniowa, śpiączka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania każdego leku neuroleptycznego może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny (hipertermia, zwiększenie napięcia mięśniowego, zaburzenia świadomości, destabilizacja autonomicznego układu nerwowego). Zagrożenie jest zapewne większe po silniej działających lekach. Zgony obserwuje się przede wszystkim u pacjentów z istniejącym wcześniej organicznym zespołem mózgowym, upośledzeniem umysłowym oraz nadużywających opiaty i alkohol.

Leczenie: Odstawienie leku neuroleptycznego. Leczenie objawowe oraz podtrzymujące podstawowe czynności życiowe.
Pomocne może być podawanie dantrolenu i bromokryptyny.
Objawy mogą się utrzymywać przez ponad tydzień po odstawieniu doustnych leków neuroleptycznych, a nawet nieco dłużej, gdy stosowano postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków neuroleptycznych należy zachować ostrożność podczas podawania dekanonianu flupentyksolu pacjentom z organicznym zespołem mózgowym, drgawkami oraz zaawansowaną chorobą wątroby.

U pacjentów nadpobudliwych i o podwyższonej aktywności dekanonian flupentyksolu nie jest wskazany w dolnej granicy zakresu dawkowania, ponieważ jego działanie aktywujące może doprowadzić do nasilenia tych objawów.

Tak jak to opisano w przypadku innych leków psychotropowych, dekanonian flupentyksolu może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę.

Pacjenci, u których stosuje się długookresowe leczenie, zwłaszcza dużymi dawkami, powinni pozostawać pod staranną kontrolą i być poddawani okresowym badaniom w celu ustalenia, czy możliwe jest zmniejszenie dawki podtrzymującej.

Jak inne leki należące do grupy farmakoterapeutycznej leków przeciwpsychotycznych, dekanonian flupentyksolu może powodować wydłużenie odstępu QT. Utrzymujące się wydłużenie odstępu QT może zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania dekanonianu flupentyksolu u osób podatnych na takie zaburzenia (z hipokaliemią, niedoborem magnezu we krwi lub skłonnością genetyczną) oraz u pacjentów z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, np. wydłużeniem odstępu QT, znaczną bradykardią (<50 uderzeń/minutę), świeżym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub zaburzeniami rytmu serca.
Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.5).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
U pacjentów, u których stosuje się leki przeciwpsychotyczne zgłaszano przypadki żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często stwierdza się nabyte czynniki ryzyka rozwoju żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej, dlatego przed i w trakcie leczenia z zastosowaniem dekanonianu flupentyksolu należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby i podjąć działania prewencyjne.

Zgłaszano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, w tym dekanonianu flupentyksolu.

Leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu (depot) należy stosować z ostrożnością w połączeniu z innymi lekami o znanej możliwości hamowania czynności szpiku kostnego, ponieważ w razie konieczności leki te nie mogą zostać szybko usunięte z organizmu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Podczas stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z demencją, zaobserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Występowania zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dekanonianu flupentyksolu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Zwiększone ryzyko zgonów u pacjentów w podeszłym wieku z demencją
Na podstawie dwóch dużych badań obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, stosujących leki przeciwpsychotyczne, w porównaniu z osobami niestostującymi powyższych leków. Dostępne dane są niewystarczające, by w sposób wiarygodny oszacować dokładnie ryzyko, a przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana.

Dekanonian flupentyksolu nie jest przeznaczony do leczenia zaburzeń zachowania związanych z demencją.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone wymagające zastosowania ostrożności
Dekanonian flupentyksolu może nasilać hamujące działanie alkoholu oraz barbituranów i innych leków o depresyjnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy.
Leki neuroleptyczne mogą nasilać lub redukować działanie leków przeciwnadciśnieniowych; redukcji ulega efekt hipotensyjny guanetydyny i innych leków o podobnym działaniu. Jednoczesne stosowanie leków neuroleptycznych i związków litu zwiększa zagrożenie neurotoksycznością.
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki neuroleptyczne wzajemnie hamują swoje przemiany metaboliczne.
Dekanonian flupentyksolu może zmniejszać efekt lewodopy oraz działanie leków adrenergicznych.
Jednoczesne stosowanie metoklopramidu i piperazyny zwiększa zagrożenie wystąpieniem zaburzeń pozapiramidowych.

Wydłużenie odstępu QT związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych może się zwiększyć podczas podawania w skojarzeniu innych leków, o których wiadomo, że powodują istotne wydłużenie odstępu QT. Należy unikać łączenia takich leków. Są to następujące grupy terapeutyczne:
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tioridazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol)
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. gatifloksacyna, moksifloksacyna)

Powyższa lista nie jest kompletna i należy także unikać stosowania innych leków o znanym działaniu istotnie wydłużającym odstęp QT (np. cyzapryd, lit).

Leki, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takie jak tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia), oraz zwiększenie stężenia dekanonianu flupentyksolu w surowicy powinny być również stosowane z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT i złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dekanonianu flupentyksolu nie należy podawać w okresie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla pacjentki są większe od możliwego zagrożenia dla płodu.

Ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne (włącznie z flupentyksolem) w trzecim trymestrze ciąży powoduje ryzyko wystąpienia u noworodków działań niepożądanych, obejmujących objawy pozapiramidowe i/lub objawy odstawienia, które mogą się różnić ciężkością i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, drżenia, senności, zespół zaburzeń oddechowych, zaburzenia w karmieniu. W związku z tym stan noworodków powinien być dokładnie monitorowany.

Badania nad wpływem na reprodukcję, wykonane na zwierzętach, wykazały szkodliwe działanie na proces reprodukcji (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Stężenie flupentyksolu w mleku matki jest małe i jest mało prawdopodobne, by lek podawany w dawkach leczniczych działał też na niemowlę. Dawka spożywana przez dziecko wynosi poniżej 0,5% dawki przyjmowanej przez matkę, wyrażonej w mg/kg mc. Podczas leczenia flupentyksolem kobieta może kontynuować karmienie piersią, jeśli jest to istotne z klinicznego punktu widzenia. Zaleca się jednak obserwację niemowlęcia, zwłaszcza w pierwszych 4 tygodniach po urodzeniu.

Płodność
Informowano o występowaniu u ludzi takich działań niepożądanych jak hiperprolaktynemia, mlekotok, brak miesiączki, zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji i ejakulacji (patrz punkt 4.8). Działania te mogą mieć niekorzystny wpływ na żeńskie i/lub męskie funkcje seksualne i płodność.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki (jeśli to możliwe) lub odstawienie leku, w przypadku gdy wystąpią klinicznie znaczące objawy hiperprolaktynemii, mlekotoku, braku miesiączki lub zaburzeń seksualnych. Działania te są przemijające po odstawieniu leku.

W przedklinicznych badaniach płodności wykonanych na szczurach, flupentyksol miał nieznaczny wpływ na liczbę ciąż u szczurzych samic. Działanie to było bardziej widoczne, gdy stosowano większe dawki, niż podczas podawania dawek stosowanych klinicznie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Dekanonian flupentyksolu podawany w małych lub umiarkowanych dawkach (do 100 mg na dwa tygodnie) nie powoduje uspokojenia polekowego. U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, należy jednak oczekiwać pewnego zmniejszenia koncentracji uwagi. Należy ich zatem poinformować o możliwości upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki. Częstość występowania oraz nasilenie są największe we wczesnej fazie leczenia i ulegają zmniejszeniu w miarę jego kontynuacji.

Mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe, zwłaszcza we wczesnej fazie leczenia.
W większości przypadków takie działania niepożądane można opanować farmakologicznie zmniejszając dawkę i (lub) podając leki przeciw parkinsonizmowi. Nie zaleca się rutynowego profilaktycznego stosowania leków przeciw parkinsonizmowi.

Leki przeciw parkinsonizmowi nie zmniejszają dyskinez późnych, a mogą je nawet nasilać. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki lub, w razie możliwości, zaprzestanie podawania leku. W razie uporczywej akatyzji pomocne może być stosowanie pochodnej benzodiazepiny lub propranololu.

Częstość występowania działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych z literatury oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

Częstość występowania zdefiniowano jako:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10000), częstość nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko	Wydłużenie odstępu QT (w EKG)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, akatyzja, hiperkinezja, hipokinezja.
	Często	Drżenie, dystonia, zawroty głowy, ból głowy.
	Niezbyt często	Dyskinezy późne, dyskineza, parkinsonizm, zaburzenia mowy, drgawki

	Bardzo rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji, nieprawidłowe widzenie
	Niezbyt często	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Często	Ślinotok, zaparcia, wymioty, niestrawność, biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, wzdęcie z oddawaniem wiatrów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie się, świąd
	Niezbyt często	Wysypka, nadwrażliwość na światło, zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowy
	Niezbyt często	Sztywność mięśni
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie łaknienia
	Rzadko	Hiperglikemia, zaburzona tolerancja glukozy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie, uderzenia gorąca
	Bardzo rzadko	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym przypadki zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, zmęczenie
	Niezbyt często	Reakcja w miejscu podania leku
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
	Bardzo rzadko	Żółtaczka
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wytrysku, zaburzenia wzwodu
	Rzadko	Ginekomastia, mlekotok, brak miesiączki
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność, depresja, nerwowość, pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego
	Niezbyt często	Stany splątania

Tak jak po innych lekach należących do grupy środków przeciwpsychotycznych, również w przypadku dekanonianu flupentyksolu informowano o rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeniach rytmu – migotaniu komór, częstoskurczu komorowym, *torsade de pointes* oraz nagłych niewyjaśnionych zgonach (patrz punkt 4.4).

Nagłemu zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego zawierającego dekanonian flupentyksolu mogą towarzyszyć objawy odstawienia. Najczęstszymi objawami są nudności, wymioty, brak łaknienia, biegunka, wyciek wodnisty z nosa, pocenie się, bóle mięśniowe, parestezje, bezsenność, niepokój, lęk i pobudzenie. Pacjenci mogą także odczuwać zawroty głowy, nasilone odczucia ciepła lub chłodu oraz drżenie. Objawy zazwyczaj rozpoczynają się 1 do 4 dni od momentu odstawienia leku i słabną w ciągu 7-14 dni.

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181 C
PL-02 222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podawania przedawkowanie jest mało prawdopodobne.

<u>Objawy:</u>
Senność, śpiączka, zaburzenia ruchowe, drgawki, wstrząs, hipertermia lub hipotermia.

Informowano o zmianach w EKG, wydłużeniu odstępu QT, *torsade de pointes*, zatrzymaniu akcji serca i komorowych zaburzeniach rytmu, gdy lek podano w nadmiernej dawce w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu na serce.

<u>Leczenie:</u>
Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące podstawowe czynności życiowe. Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Nie należy podawać adrenaliny, ponieważ może to spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.
Jeśli wystąpią drgawki, można stosować diazepam, a w razie objawów pozapiramidowych – biperyden.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna
Neuroleptyki (leki przeciwpsychotyczne)
Kod ATC: N 05 AF 01

Mechanizm działania
Cis(Z)-flupentyksol jest lekiem neuroleptycznym należącym do grupy pochodnych tioksantenu. Działanie przeciwpsychotyczne leków neuroleptycznych związane jest z blokowaniem receptorów dopaminergicznych, choć rolę może też odgrywać blokowanie receptorów 5-HT (5-hydroksytryptaminy).
In vitro oraz *in vivo* *cis*(Z)-flupentyksol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D_1 i D_2, podczas gdy *in vivo* flufenazyna wykazuje właściwie selektywne powinowactwo do receptorów D_2. Atypowy lek przeciwpsychotyczny, klozapina, wykazuje podobnie jak *cis*(Z)-flupentyksol jednakowe powinowactwo do receptorów D_1 i D_2 zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

Cis(Z)-flupentyksol wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów α_1-adrenergicznych oraz do receptorów 5-HT_2, choć mniejsze niż chloroprotiksen, duże dawki pochodnych fenotiazyny i klozapina. Nie wykazuje powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Wykazuje jedynie niewielkie właściwości antyhistaminergiczne i nie blokuje receptorów α_2-adrenergicznych.

We wszystkich badaniach behawioralnych działania neuroleptycznego (hamowania receptorów dopaminergicznych) udowodniono, że *cis*(Z)-flupentyksol jest silnie działającym lekiem neuroleptycznym.
W modelach badań *in vivo* stwierdzono korelację między powinowactwem do miejsc wiązania receptorów dopaminergicznych D_2 *in vitro* a średnimi dobowymi dawkami środków przeciwpsychotycznych.

Ruchy okołoustne u szczurów zależą od pobudzenia receptorów D_1 lub blokady receptorów D_2. *Cis*(Z)- flupentyksol zapobiega tym ruchom. Podobnie, wyniki badań przeprowadzonych u małp wskazują, że hiperkinezja wargowa jest związana w większym stopniu ze stymulacją receptorów D_1, a w mniejszym stopniu z nadwrażliwością receptorów D_2. Można przypuszczać, że pobudzenie receptorów D_1 jest odpowiedzialne za podobne działanie u człowieka, tzn. dyskinezę. Zatem blokowanie receptorów D_1 powinno wywierać korzystne działanie.

Jak większość innych neuroleptyków flupentyksol zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy.

Badania farmakologiczne wyraźnie wykazały, że roztwór dekanonianu *cis*(Z)-flupentyksolu w oleju wywiera przedłużone działanie neuroleptyczne, a ilość leku wymagana do utrzymania określonego efektu przez dłuższy czas jest znacznie mniejsza, gdy stosuje się produkt leczniczy o przedłużonym uwalnianiu (depot) niż w przypadku codziennego doustnego podawania flupentyksolu. Nieznaczne i krótkotrwałe wydłużenie czasu snu wywołanego przez barbiturany u myszy wykazano jedynie po podaniu dużych dawek. Nie jest zatem prawdopodobne wystąpienie istotnych interakcji ze środkami znieczulającymi u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).

Skuteczność kliniczna
W zastosowaniu klinicznym dekanonian flupentyksolu przeznaczony jest do leczenia podtrzymującego przewlekłych stanów psychotycznych. Efekt przeciwpsychotyczny nasila się wraz ze zwiększeniem dawki. W dawkach od małych do umiarkowanych (do 100 mg/2 tygodnie) dekanonian flupentyksolu nie wywołuje uspokojenia polekowego, choć można się spodziewać pewnego nieswoistego uspokojenia polekowego po podaniu większych dawek.

Dekanonian flupentyksolu jest szczególnie użyteczny w leczeniu pacjentów z apatią, wycofanych, depresyjnych i wykazujących brak motywacji.

Dekanonian flupentyksolu pozwala na leczenie ciągłe, zwłaszcza tych pacjentów, którzy nie są w stanie systematycznie przyjmować przepisanych im leków doustnych. Stosowanie flupentyksolu w postaci dekanonianu zapobiega zatem częstym nawrotom choroby wynikającym z niewypełniania zaleceń lekarza, przez pacjentów, którzy powinni regularnie przyjmować leki doustne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
W drodze estryfikacji *cis*(Z)-flupentyksolu kwasem dekanowym *cis*(Z)-flupentyksol zostaje przekształcony w wysoce lipofilną substancję – dekanonian *cis*(Z)-flupentyksolu. Rozpuszczony w oleju i wstrzyknięty domięśniowo ester dość powoli dyfunduje z oleju do fazy wody ustrojowej, gdzie jest szybko hydrolizowany, uwalniając substancję czynną – *cis*(Z)-flupentyksol.

Po podaniu domięśniowym lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy na ogół w ciągu 3-7 dni. Średni okres półtrwania leku (odzwierciedlający uwalnianie z postaci depot) wynosi około 3 tygodnie, zatem stan stacjonarny osiągany jest po około 3 miesiącach wielokrotnego podawania.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji $(V_d)_\beta$ wynosi około 14,1 l/kg.
Lek wiąże się z białkami osocza w około 99%.

Metabolizm
Metabolizm flupentyksolu przebiega trzema głównymi drogami - sulfoksydacji, N-dealkilacji w łańcuchu bocznym i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Metabolity pozbawione są działania psychofarmakologicznego. *Cis*(Z)-flupentyksol przeważa ilościowo nad metabolitami w mózgu i innych tkankach.

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji $(t_{1/2\beta})$ *cis*(Z)-flupentyksolu wynosi około 35 godzin, a średnia wartość klirensu układowego (Cl_s) – około 0,29 l/min.
Cis(Z)-flupentyksol jest wydalany głównie z kałem, ale w pewnym stopniu również z moczem. Po podaniu flupentyksolu znakowanego trytem u człowieka wykazano, że ilość wydalana z kałem jest czterokrotnie większa od ilości wydalanej z moczem.

U karmiących piersią kobiet *cis*(Z)-flupentyksol wydziela się w niewielkiej ilości do mleka. Stosunek stężenia w mleku matki do stężenia w surowicy u kobiet wynosi średnio 1,3.

Liniowość
Kinetyka ma charakter liniowy. Średnie maksymalne stężenie *cis*(Z)-flupentyksolu w surowicy w stanie stacjonarnym przed wstrzyknięciem dawki podczas podawania dawki 40 mg dekanonianu *cis*(Z)-flupentyksolu co dwa tygodnie wynosi około 6 nmol/l.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże w przypadku innej pochodnej, tioksanetu – zuklopentiksolu parametry farmakokinetyczne są niezależne od wieku pacjentów.

Zaburzenie czynności nerek
Na podstawie przedstawionej powyżej charakterystyki eliminacji można uznać, że zaburzenie czynności nerek nie powinno wywierać wpływu na stężenie leku macierzystego w surowicy.

Zaburzenie czynności wątroby
Nie ma dostępnych danych.

Zależność farmakokinetyczno - farmakodynamiczna
Stężenie w surowicy (osoczu) przed wstrzyknięciem wynoszące 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) oraz różnica między stężeniem maksymalnym a minimalnym <2,5 powinny być traktowane jako wytyczne w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanego. Pod względem farmakokinetycznym dawka dekanonianu *cis*(Z)-flupentyksolu 40 mg/2 tygodnie odpowiada dobowej dawce doustnej 10 mg flupentyksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Flupentyksol wykazuje niską toksyczność ostrą.

Toksyczność przewlekła
Badania toksyczności przewlekłej nie wykazały wyników mających znaczenie w praktyce klinicznej.

Toksyczność dotycząca rozrodu
W przedklinicznych badaniach płodności wykonanych na szczurach, flupentyksol miał nieznaczny wpływ na liczbę ciąż u szczurzych samic. Działanie to było bardziej widoczne, gdy stosowano większe dawki niż podczas podawania dawek stosowanych klinicznie.
Badania dotyczące rozrodu przeprowadzone na myszach, szczurach i królikach nie ujawniły działań teratogennych. Działanie toksyczne na płód, przedstawione jako liczba utraconych zarodków po implantacji/wzrost liczby zarodków zabsorbowanych lub poronień spontanicznych, obserwowano u szczurów i królików dla dawek toksycznych dla samic.

Potencjalne działanie rakotwórcze
Flupentyksol nie ma potencjalnego działania rakotwórczego.

Miejscowe działanie toksyczne
Lek jest dobrze tolerowany miejscowo. Miejscowe uszkodzenie mięśni obserwuje się po wstrzyknięciu roztworów wodnych leków neuroleptycznych. U królików po wstrzyknięciu domięśniowym roztworu olejowego dekanonianu *cis*(Z)-flupentyksolu obserwowano jedynie niewielkie krwawienie i obrzęk.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej roślinny (triglicerydy o średniej długości łańcucha).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dekanonianu flupentyksolu nie wolno mieszać z postaciami o przedłużonym uwalnianiu (depot), w których jako podstawy użyto oleju sezamowego, ponieważ powoduje to zmiany właściwości farmakokinetycznych tych produktów leczniczych.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I.
Pudełka tekturowe zawierają 1 ampułkę po 1 ml, 10 ampułek po 1 ml, 1 ampułkę po 2 ml lub 10 ampułek po 2 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1272

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.11.1987.
10.05.1999.
08.07.2004.
06.06.2005.
15.12.2008.
24.09.2014.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2017.01.12